Ambliopia: revisão da literatura, definição, avanços e tratamentos

Amblyopia: literature review, definition, advances and treatment

Ambliopía: revisión de la literatura, definición, avances y terapia

Roberta M. B. Zagui

Departamento de Oftalmologia da Faculdade de Medicina da USP, São Paulo, SP, Brasil.

PALAVRAS-CHAVE:

Ambliopia; Estrabismo; Anisometropia; Visão Binocular.

RESUMO

Pesquisas recentes sobre a ambliopia enfatizaram novos conceitos e levaram a uma melhor compreensão dessa condição clínica comum que compromete a visão. A disfunção primária no sistema visual ambliópico ocorre na área visual primária ou córtex estriado (V1) e o efeito ambliópico pode ser amplificado nas áreas superiores do processamento cerebral. Várias funções visuais simples e complexas são afetadas na ambliopia e existem diferenças clínicas e funcionais significativas nos padrões de perda visual entre as categorias clinicamente definidas da ambliopia. Entretanto, a plasticidade neural significativa no cérebro ambliópico fora do “período crítico” tem o potencial de abrir as portas para vários tratamentos para a ambliopia, mesmo em adolescentes e adultos.

KEYWORDS:

Amblyopia; Strabismus; Anisometropia; Vision, Binocular.

ABSTRACT

Recent research on amblyopia has highlighted new concepts and a better understanding of this common vision-threatening clinical condition. The primary dysfunction within the amblyopic visual system occurs in the primary visual area or striate cortex (V1) area, and the amblyopic effect can be amplified in the higher areas of brain processing. Various simple and complex visual functions are affected in amblyopia, and significant clinical and functional differences exist in the patterns of visual loss among the clinically defined categories of amblyopia. Nevertheless, the substantial neural plasticity in the amblyopic brain beyond the “critical period” can potentially open the door for various treatments for amblyopia, even in teens and adults.

PALABRAS CLAVE:

Ambliopía; Estrabismo; Anisometropía; Visión Binocular.

RESUMEN

Investigaciones recientes sobre la ambliopía han puesto de relieve nuevos conceptos y así se ha alcanzado una mejor comprensión de esa condición clínica común que compromete la visión. La disfunción primaria en el sistema visual ambliópico ocurre en el área visual primaria también conocida como córtex estriado (V1) y el efecto ambliópico pode amplificarse en las áreas superiores del procesamiento cerebral. Se afectan varias funciones visuales sencillas y complejas en la ambliopía y hay distinciones clínicas e funcionales significativas en los estándares de pérdida visual entre las categorías clínicamente definidas de la ambliopía. Sin embargo, la plasticidad neural significativa en el cerebro ambliópico fuera del “período crítico” tiene el potencial de abrir puertas a varias terapias para el cuidado de la ambliopía, aun en adolescentes y adultos.

Autor correspondente: Roberta M. B. Zagui. Rua Mato Grosso, 306, cj 414 - São Paulo, SP, Brasil - CEP 01239-040. e-mail: robertazagui@gmail.com
Recebido em: 29 de abril de 2019. **Aceito em:** 13 de agosto 2019.
Financiamento: Declaram não haver. **Conflitos de Interesse:** Declaram não haver.

Como citar: Zagui R. Ambliopia: revisão da literatura, definição, avanços e tratamentos. eOftalmo. 2019;5(3):116-27.

DOI: 10.17545/eOftalmo/2019.0020

INTRODUÇÃO

Definição

Ambliopia é clinicamente definida como a redução da acuidade visual (AV) em um ou ambos os olhos, causada por interação binocular anormal durante o período crítico do desenvolvimento visual, que não pode ser atribuída a qualquer anormalidade no sistema ocular ou visual, ou corrigida somente com o uso de correção óptica adequada[1]. A Academia Americana de Oftalmologia considera ambliopia uma diferença interocular de duas ou mais linhas em tabela da AV (sem especificar qual), ou AV igual ou inferior a 20/30 com a melhor correção óptica[2].

Com prevalência de 3% a 6%, a ambliopia é a segunda causa mais comum de baixa AV em crianças e adultos. Indivíduos com ambliopia tem grande impacto social e econômico[3,4], com opções limitadas de carreira e qualidade de vida reduzida incluindo menos contato social, desconforto cosmético (se associado a estrabismo), baixa autoestima, desorientação visual e medo de perder a visão no olho contralateral[5-8].

Fisiopatologia

Classicamente definida como redução na AV, alteração da sensibilidade ao contraste de altas frequências espaciais e déficit da visão binocular, a ambliopia também afeta o desenvolvimento de uma ampla gama de funções neurais, sensoriais, oculomotoras e perceptuais da visão[9-11].

As diferentes funções visuais não estão completamente desenvolvidas ao nascimento; seu desenvolvimento completo durante o período crítico do desenvolvimento visual na primeira infância depende de três condições fundamentais: estímulos adequados recebidos por ambos os olhos, paralelismo ocular (imagens correspondentes) e integridade das vias visuais.

Distúrbios na recepção dos estímulos recebidos pelo córtex visual durante este estágio plástico e instável do desenvolvimento visual impedem o uso apropriado das informações visuais, levando a um processo de adaptação neurosensorial: a ambliopia. Os efeitos no sistema visual serão intimamente relacionados ao momento do surgimento do distúrbio visual, sua intensidade, tipo e duração.

Quando o distúrbio do estímulo visual acontece de forma precoce, grave e não identificado/revertido durante os primeiros meses ou anos de vida, ele pode provocar modificação estrutural profunda do circuito neuronal visual, causando alterações morfológicas permanentes nas estruturas corticais do núcleo geniculado lateral e do córtex visual, levando a alterações irreversíveis na função visual final[12].

Todavia, quando o distúrbio do estímulo visual é mais tardio e com menor gravidade, a anatomia celular do sistema visual é preservada, embora com a possibilidade de os neurônios do olho dominante inibirem ativamente os neurônios do olho afetado, o que também resulta em ambliopia. Nesses casos, o mecanismo neurológico inibe a imagem formada no olho afetado para facilitar o processamento da informação proveniente do olho normal[13].

Pelo fato de a ambliopia ser um distúrbio do desenvolvimento visual, o diagnóstico precoce das alterações oculares associadas a ela é indispensável para o prognóstico visual, ao permitir o tratamento em um estágio em que os circuitos visuais ainda são passíveis de estimulação, recuperação e reversão do dano cortical.

As principais alterações oculares que predispõem à ambliopia são a privação de estímulos visuais (oclusão pupilar por ptose, opacidades do meio óptico, entre outros); alteração da nitidez do estímulo visual por erro refracional (altas ametropias e/ou anisometropia) e imagens não correspondentes recebidas por cada olho (estrabismo).

TIPOS DE AMBLIOPIA

Ambliopia por privação visual

Ocorre privação visual quando doenças oculares impedem que o estímulo luminoso alcance a retina impossibilitando o processamento visual normal. Quando a privação ocorre durante o período crítico do desenvolvimento visual, poderá causar ambliopia. Dentre as principais causas de privação visual temos: blefaroptose, catarata congênita e opacidades corneanas e vítreas.

Estudos pioneiros de Hubel e Wiesel demonstraram que suturar a pálpebra de gatos recém-nascidos, privando um dos olhos de receber estímulo luminoso, levava a diversas alterações anatômicas e funcionais nas vias visuais corticais. Além disso, foi observado que essas alterações eram mais drásticas quando a privação visual ocorria mais precocemente e era mais intensa e prolongada[14-21].

De modo semelhante, vários autores comprovaram que a privação visual causa diferentes déficits na visão das crianças e que o período de início, gravidade e tempo de privação tem relação direta com os diferentes quadros clínicos da função visual final[22,23].

O período ideal para tratar as causas da privação visual em humanos é durante os seis primeiros meses de vida. Após, esse período a eficácia do tratamento e a possibilidade de se alcançarem resultados visuais normais diminuem rapidamente[24]. Em especial, a gravidade da privação faz diferença nesses primeiros 6 meses. Por exemplo, catarata bilateral densa não tratada até os 3 meses de idade quase que certamente levará ao desenvolvimento de nistagmo, que irá limitar a AV de forma permanente[25].

Ambliopia por privação visual causa alterações anatômicas profundas no sistema visual e tem importante impacto na AV e todas as outras funções visuais. Seu tratamento é desafiador, com resultados piores em relação aos outros tipos de ambliopia e com alta taxa de insucesso[4,24,26].

Ambliopia por anisometropia

Anisometropia é a diferença de estado de refração entre os dois olhos de pelo menos uma dioptria[27]. Tem prevalência de 2% a 4,7% em crianças e pode ser miópica, astigmática ou hipermetrópica.

Anisometropia hipermetrópica é a mais passível de causar ambliopia, pois a retina do olho mais amétrope nunca recebe uma imagem clara e definida já que a fóvea do olho emétrope está focada, não havendo estímulo acomodativo para ajustar o foco do olho mais hipermétrope. Na anisometropia miópica, o olho mais amétrope pode ser usado para visão de perto, prevenindo ambliopias mais profundas[1,28,29].

A anisometropia pode ser considerada uma forma moderada de privação do estímulo visual, pois o olho mais amétrope é impedido de receber um estímulo de boa qualidade na retina. Pode-se, portanto, esperar alterações anatômicas e funcionais semelhantes à ambliopia por privação[30,31].

A gravidade da ambliopia não é diretamente relacionada à magnitude do grau de refração em si e sim à diferença de grau entre os dois olhos, sugerindo que mecanismos além do borramento óptico, especialmente interações binoculares anormais, estão envolvidos no risco de ambliopia[31,32].

Apesar da diferença na qualidade das informações visuais recebidas de cada olho, na anisometropia ambos os olhos recebem imagens congruentes, diferente do estrabismo[33,34], e por isso, a ambliopia por anisometropia pura classicamente provoca déficits significativos na AV, compatíveis com a perda de sensibilidade ao contraste de todas as frequências espaciais, mas com preservação relativa da visão binocular[10,35,36].

A ambliopia por anisometropia pura tem o prognóstico mais favorável entre todos os tipos de ambliopia, por vezes obtendo-se recuperação surpreendente da AV apenas com o uso de correção adequada e mesmo com tratamentos tardios[37]. Estudos demonstraram que a presença da função binocular preservada ou subnormal é fator determinante para a recuperação do sistema visual, embora esses estudos tenham demonstrado que além do tratamento oclusivo monocular convencional, outras formas de tratamento binocular balanceado (dicóptico) são ideais para restaurar todas as funções visuais normais[38-40].

Ambliopia por estrabismo

Estrabismo é o desvio de um olho com perda do paralelismo entre os olhos.

Consequentemente, o córtex visual não recebe imagens iguais provenientes de cada olho obrigando o sistema visual a se adaptar a essa alteração[1].

Quando o sistema visual está completamente formado (em adultos), a percepção de imagens não correspondentes pelos dois olhos resulta em diplopia, mas quando o sistema visual está em seu período crítico de desenvolvimento (na infância), o cérebro ainda é capaz de usar mecanismos para evitar a diplopia, através da inibição da ativação das vias retinocorticais que se originam na fóvea do olho desviado. Este mecanismo adaptativo previne a diplopia, mas causa reestruturação dos circuitos visuais corticais, que causam ambliopia.

Tychsen e colaboradores demonstraram várias alterações da função visual em macacos com estrabismo assim como perda das conexões binoculares em V1[17-19,41]. Essas alterações foram mais intensas em função da duração do desvio, sendo que os animais tratados com até 3 semanas de descorrelação recuperaram as funções visuais comprometidas.

O estrabismo causa modificação ou perda da conectividade das vias corticais de informação espacial, alterando a somação espacial e as inibições laterais dos estímulos recebidos e, consequentemente, impedindo a integração de contorno e forma. Ocorre uma distorção da visão espacial que interfere em várias tarefas visuais discriminativas, incluindo a AV de resolução, AV de Vernier (precisão do alinhamento), *crowding*, entre outras[42-47].

No estrabismo, não há facilitação binocular para nenhum tipo de estímulo, a supressão é constante e intensa[34]. Há supressão também na fóvea do olho normal quando o olho amblíope é o fixador, indican-

do que a perda da AV não é relacionada apenas à supressão. Assim, é a supressão que leva à ambliopia no indivíduo estrábico e não o contrário, pois a inatividade do sistema pode interferir no processo de desenvolvimento sináptico[48].

No estrabismo, os diferentes estímulos recebidos pelos olhos impedem a fusão normal da imagem, comprometendo a somação e visão binocular, a capacidade de discriminação de disparidade e visão de profundidade com alteração da acuidade visual estereoscópica, (estereopsia) e até mesmo a estabilidade postural[6,49-56].

A ambliopia causada pelo estrabismo tem impacto importante na AV e na visão binocular sendo que a sensibilidade ao contraste pode se manter relativamente poupada.

Ambliopia mista

A ambliopia mista ocorre quando dois fatores ambliopiogênicos estão envolvidos, sendo mais comum a combinação de anisometropia e estrabismo, observada principalmente na esotropia parcialmente acomodativa, microtropia e síndrome de monofixação[1,36].

Clinicamente, a ambliopia mista é mais grave, com déficits semelhantes das diferentes funções visuais. Há exacerbação dos padrões de perda de AV e de sensibilidade ao contraste e tipicamente, extinção da estereopsia. A magnitude do déficit de cada função visual dependerá do início concomitante ou em diferentes momentos do início da cada alteração visual (anisometropia/estrabismo)[6].

OUTRAS ÁREAS CORTICAIS E FUNÇÕES COMPLEXAS AFETADAS PELA AMBLIOPIA

A ambliopia é, portanto, uma desordem neural provocada pela estimulação cerebral anormal durante o período crítico do desenvolvimento visual. Vários estudos indicam que a área cortical primariamente afetada pela ambliopia é V1. Indivíduos com ambliopia têm diminuição dos neurônios binoculares e dos neurônios responsáveis pelo olho amblíope em V1 além da supressão binocular ativa[14,41,57-63].

Além dos déficits conhecidos no processamento visual, estudos recentes demonstraram que pacientes amblíopes apresentam também alterações no processamento de funções visuais corticais de alta ordem[64], como deficiência na integração de movimento[65], percepção e processamento de formas e contornos globais[66-69], alteração na percepção de alinhamento (acuidade de Vernier) e simetria[70,71]. Além disso, foram observadas alterações em tarefas envolvendo componentes atencionais de alta ordem[45,72-79], como enumeração de objetos, piscar atencional prolongado, fenômeno de *crowding*, processo de leitura e tomada de decisão visual. Evidências recentes mostram que a influência da ambliopia nos processos perceptivos se estende além da visão, atingindo o processamento multissensorial[80], com anormalidades evidentes na percepção audiovisual da fala[81-83], localização audiovisual espacial[84] e tarefas de julgamento temporal[85].

Esses déficits de alta ordem são também observados ao se examinar o olho contralateral[45,86-88,89,90] e durante visão binocular[75,80,91,92].

O elemento comum a todas essas tarefas sensoriomotoras é que não se limitam à AV, requerem processamento cortical tanto local quanto global[67,93] e envolvem extração e segregação do sinal em relação ao ruído de fundo[94-96], claramente implicando processos visuais de alta ordem[35,97-99].

Estudos usando ressonância nuclear magnética funcional confirmaram os diferentes efeitos dos vários tipos de ambliopia sobre o córtex visual. Costa e colaboradores sugeriram desorganização mais profunda do arranjo cortical em pacientes com ambliopia por estrabismo, nos quais se notou perda da assimetria inter-hemisférica de processamento parvocelular e magnocelular dos estímulos visuais, ao passo que na ambliopia por anisometropia a assimetria cortical se mateve normal[100-102].

DIAGNÓSTICO

Apesar das diversas deficiências da função visual, a ambliopia ainda é diagnosticada medindo somente a AV de resolução de optotipos. Crianças pré-verbais que não conseguem realizar essa tarefa podem ser diagnosticadas usando métodos comportamentais, tais como fixação preferencial, que é realizada observando-se o quanto a criança se opõe à oclusão de um olho em relação ao outro. Podem ser usados sistemas de classificação para medir a fixação preferencial[103], assim como usar os cartões de acuidade de Teller[104]. O teste de AV por reconhecimento de optotipos (letras, números ou símbolos) deve ser feito assim que a criança for capaz de realizar essa tarefa de forma confiável[105].

Visto que a ambliopia é uma deficiência visual comum e tratável, há grande preocupação com o seu diagnóstico precoce e com a determinação de tratamentos mais eficazes. A Academia Americana de

Pediatria recomenda o *screening* precoce (3 a 5 anos de idade) da ambliopia, orientando pediatras ou médicos de família a testarem a visão das crianças como parte da consulta regular, incluindo o uso de técnicas de triagem com instrumentos para crianças pré-verbais[106].

Estudos longitudinais randomizados demonstraram que a triagem melhora o prognóstico visual, reduzindo a prevalência da ambliopia em até 60%[107]. Novas tecnologias, como instrumentos de triagem visual, possibilitam que os profissionais de cuidados primários diagnostiquem a ambliopia nos estágios iniciais e encaminhem as crianças para tratamento oftalmológico especializado em tempo hábil para obter prognósticos mais favoráveis[108-110,111].

TRATAMENTO

O padrão-ouro no tratamento da ambliopia é a oclusão do olho dominante para forçar o cérebro a usar os inputs provenientes do olho mais fraco, levando o córtex a superar a supressão para recuperar conexões e assim, melhorar o desenvolvimento das funções visuais do olho amblíope. Alternativas à oclusão são a penalização do olho dominante com uso de colírio de atropina, lentes filtrantes, borramento óptico com óculos ou lentes de contato e, mais recentemente, uso de estímulos binoculares (tratamento dicóptico).

Nos últimos 20 anos, grupos como PEDIG (*Pediatric Eye Disease Investigator Group*)[112,113] e MOTAS (*Monitored Occlusion Treatment of Amblyopia Study*)[114] conduziram ensaios clínicos randomizados para abordar as principais questões do tratamento oclusivo e tentar definir protocolos ideais de tratamento.

O PEDIG publicou 17 Estudos sobre o Tratamento de Ambliopia (ETA) que avaliaram o tratamento da ambliopia em crianças de 3 a 17 anos de idade, e os resultados mais significativos até o momento são:

1. A correção óptica isoladamente consegue melhorar a ambliopia em quase um terço dos pacientes[37,115].
2. Oclusão é um tratamento eficaz para ambliopia [116].
3. Foi avaliado o número ideal de horas de oclusão. Crianças de 3 a 17 anos de idade com ambliopia moderada foram randomizadas para uso de 2 horas de oclusão por dia, e comparadas com 6 horas diárias. Embora o grupo com oclusão de 6 horas tenha obtido resultado mais rápido, ao final de 4 meses de tratamento ambos os grupos alcançaram AV similar (AV de 20/30 ou pelo menos melhora de três linhas em relação aos valores iniciais), sem diferença estatisticamente significativa entre os grupos[117]. Outro *trial* avaliou ambliopia grave (20/100 a 20/400) e comparou o uso de 6 horas diárias de oclusão à oclusão em tempo integral. Ao final do período de tratamento, ambos os grupos obtiveram resultados favoráveis na AV de 4,8 linhas (6 horas) e 4,7 linhas (tempo integral), sem diferença estatisticamente significativa entre os grupos[118]. Entretanto, um número maior de horas de oclusão foi associado à pior adesão ao tratamento, com apenas 6% dos pacientes cumprindo o tempo prescrito[119]. Estes estudos não levaram em consideração tipos diferentes de ambliopia e outras variáveis e, portanto, não devem ser interpretados como novos *guidelines* de prescrição de oclusão; seus dados nos fornecem principalmente, informações úteis quanto ao efeito do número de horas prescrito sobre a AV. Ainda é indispensável personalizar o tratamento oclusivo para cada paciente, com base no momento de início da ambliopia e nas suas diferentes etiologias assim como adesão e resultado do tratamento[3].
4. A penalização com atropina provou ser tão eficaz quanto a oclusão. Embora o grupo de oclusão tenha tido melhora mais rápida na AV, ao final de 6 meses de tratamento ambos os grupos obtiveram melhora equivalente na AV, que foi mantida durante longo período de seguimento (até 15 anos). Além da atropina diária, o uso de atropina uma vez por semana levou à melhora na AV com melhor adesão ao tratamento por parte dos pacientes[120].
5. O tratamento da ambliopia é mais eficaz em pacientes com menos de 7 anos de idade. Apesar disso, crianças de até 13 anos de idade tiveram melhora significativa na AV com oclusão, embora com taxa mais lenta de resposta ao tratamento, recuperação incompleta e necessidade de maior quantidade de oclusão[121].
6. O tratamento da ambliopia tem alta taxa de recidiva ao final do tratamento com taxas semelhantes para oclusão ou atropina (aproximadamente 25%). A taxa foi quatro vezes mais elevada em crianças que não passaram por redução gradual da oclusão por pelo menos 5 semanas após resolução da ambliopia. Outros fatores associados a altas taxas de recidiva foram: melhor AV no final do tratamento, maior número de linhas de melhora e histórico anterior de recidiva[122,123].
7. Crianças que realizaram oclusão associada a atividades para visão de perto obtiveram melhor resultado que as crianças que não realizaram essas tarefas[124,125].

Os resultados desta série de estudos devem ser analisados com cautela, pois não houve análise individual para cada tipo de ambliopia ou comparando ambliopias de início mais precoce ou mais tardio, fatores que, sabidamente, causam disfunções distintas nas funções visuais com prognósticos diferentes.

Reforçando, mais do que simplesmente propor novos regimes de tratamento oclusivo, os dados dos estudos do PEDIG ajudam-nos a entender o efeito do número prescrito de horas de oclusão. Sendo assim, os regimes terapêuticos convencionais permanecem válidos e cada caso deve ser analisado e tratado individualmente.

NOVAS PERSPECTIVAS EM AMBLIOPIA

O estudo da ambliopia ao longo desses anos possibilitou melhor compreensão da função cerebral. Desde que as pesquisas de Hubel e Wiesel demonstraram alterações anatômicas e funcionais no córtex visual primário em consequência da ambliopia em modelos animais, muito tem sido explicado sobre os efeitos da ambliopia no córtex visual e a importância do período crítico de plasticidade cerebral na efetividade do seu tratamento.

Duas grandes mudanças de paradigma no que diz respeito à ambliopia que esses anos de pesquisas trouxeram foram: a perspectiva de que o tratamento bem-sucedido da ambliopia é possível fora do período crítico clássico e de que a ambliopia é uma doença binocular e não somente monocular[126].

Tratamento da ambliopia fora do período crítico

É sabido que o cérebro jovem tem maior plasticidade do que o cérebro adulto, mas também que o cérebro adulto ainda é capaz de aprender e se recuperar após uma lesão. Sendo assim, está claro que há plasticidade nos níveis sináptico, celular e da representação cortical no cérebro adulto. Uma interpretação deste contexto é que o período crítico termina com o aumento do limiar para plasticidade, mas não com seu fechamento completo; portanto, é necessário encontrar estímulos e estratégias de estimular a plasticidade de forma mais específica para o cérebro adulto[11,126].

Foi descoberto que o circuito inibitório intracortical é fator fundamental na definição dos limites da plasticidade cortical. Foi demonstrado que uma breve redução da inibição GABAérgica em cérebros de ratos foi capaz de reabrir uma janela de plasticidade no sistema visual mesmo após o término do período crítico[127]. Desde então, várias formas intrínsecas e extrínsecas de estímulo da plasticidade foram empregadas para tentar facilitar o tratamento da ambliopia após o período crítico do desenvolvimento.

A estimulação intrínseca pode ser conseguida por meio da manipulação ambiental ou comportamental dos sistemas de neurotransmissores que regulam a plasticidade sináptica. É possível estimular este sistema através do enriquecimento ambiental (exercícios e melhora do ambiente visual), exposição prolongada ao escuro, restrição calórica e tarefas visuais novas ou desafiadoras (*perceptual learning*)[11,128-132].

A estimulação extrínseca envolve a manipulação exógena do sistema neuromodulador endógeno. Um destes métodos é farmacológico, e o fármaco mais comumente usado para esta finalidade é a levodopa. Contudo, um ensaio clínico randomizado e controlado com placebo conduzido pelo PEDIG, mostrou que a melhora na AV com a levodopa não apresentou diferença estatisticamente significativa quando comparada ao placebo e que a melhora da AV no grupo tratado não se manteve durante o acompanhamento após a interrupção da medicação[133].

Outra possibilidade seria o uso de substâncias que alteram a expressão dos genes para, remover os "obstáculos" moleculares sobre a plasticidade cortical[134-137].

O sistema neuromodulador também pode ser acessado através de ativação direta e não invasiva com uso de correntes elétricas sublimiares ou estimulação magnética transcraniana. A estimulação transcraniana por corrente direta e a estimulação magnética transcraniana têm sido empregadas para facilitar a plasticidade em pacientes que sofreram acidente vascular cerebral (AVC) e em pacientes com ambliopia. Embora ambas as técnicas tenham demonstrado melhora na sensibilidade ao contraste e estereopsia os efeitos não foram clinicamente significativos[138].

A ambliopia como doença binocular

A ambliopia tipicamente afeta a AV em um olho e por muito tempo foi considerada uma doença monocular. Por essa razão, o principal tratamento consiste na oclusão do olho dominante para melhora da função monocular do olho amblíope. Todavia, vários estudos demonstraram que a deficiência visual na ambliopia se estende além do comprometimento da AV monocular e afeta funções visuais de alta ordem, tais como visão binocular, estabilidade da fixação e atividades visomotoras, devido às interações interoculares anormais[10,139,140]. O elemento comum a essas

alterações na ambliopia é que elas não são diretamente relacionadas a alteração da AV, mas requerem integração de informações através de regiões grandes de espaço e tempo, e envolvem a extração de um sinal a partir do ruído de fundo[62]. Essas deficiências não são corrigidas com o tratamento monocular e se mantem mesmo quando a AV se recupera após a oclusão.

Com base nesses achados, tem-se argumentado que a ambliopia é intrinsecamente um problema binocular, e que a supressão visual deve ser abordada durante o tratamento da ambliopia, em vez de se esperar pela melhora da visão binocular após a melhora da AV monocular com a terapia oclusiva. Com base nesta sugestão novos tratamentos binoculares foram propostos. Hess, Mansouri e Thompson propuseram um tratamento baseado no fortalecimento da combinação binocular das imagens através da redução gradual da supressão[38,141,142]. A estratégia utilizada foi apresentar imagens com diferentes contrastes para cada olho (máximo contraste na imagem apresentada ao olho amblíope e mínimo para o olho dominante) para combater a supressão; com essa abordagem binocular, indivíduos com ambliopia por estrabismo conseguiram combinar a informação dos dois olhos[6]. Baseado nesses achados, esses autores propuseram um novo tipo de tratamento para a ambliopia, comumente chamado de tratamento dicóptico. O objetivo, portanto, é estimular os dois olhos simultaneamente, promovendo a possibilidade de melhora da AV monocular do olho amblíope, enquanto combate a supressão e possibilita a normalização das interações binoculares para recuperar também a visão binocular.

Este conceito tem sido aplicado em formas ativas e passivas de treinamento para ambliopia. As modalidades de treinamento passivo incluem assistir filmes sob condições de visualização dicóptica[39]. O treinamento ativo usa jogos de videogame que requerem combinação binocular para completar o objetivo do jogo[40,143-145]. Ambas as estratégias do tratamento dicóptico, ativa e passiva, demonstraram resultados favoráveis com melhora da AV e em vários casos, normalização ou melhora da visão binocular, inclusive em indivíduos adultos.

Dados esses resultados promissores, o PEDIG conduziu um ensaio controlado e randomizado de grande porte em pacientes de 5 a 13 anos de idade, comparando os efeitos de jogar 1 hora diária do jogo *Tetris* com os da oclusão por duas horas diárias ao longo de 16 semanas. O estudo revelou baixa adesão ao regime de jogo prescrito e a melhora na AV com este jogo específico, não foi tão boa quanto com as 2 horas de oclusão diária[146]. Resultados similares foram observados em outro ensaio clínico randomizado multicêntrico (estudo BRAVO)[147].

Apesar destes resultados desanimadores, os autores incentivam novas pesquisas usando outras estratégias e jogos mais atrativos para melhorar a adesão ao tratamento. como jogos de aventura e ação, jogos de tiro, realidade virtual e plataformas de jogos tridimensionais[148-150]. Isso porque, embora o tratamento dicóptico não tenha mostrado melhora superior à oclusão da AV e da estereopsia, todos os protocolos mostraram melhora no desempenho dos pacientes durante os jogos, o que sugere melhor interação binocular e menor supressão. Portanto, é fundamental avaliar a melhora de outras funções visuais que são alteradas na ambliopia, as quais dependem diretamente da interação binocular normal, como acuidade de Vernier, sensibilidade ao contraste de diferentes níveis de complexidade, tarefas de movimento global, estabilidade da fixação e até mesmo a qualidade de vida, a fim de avaliar a percepção subjetiva de cada indivíduo com relação às mudanças na sua visão.

Um estudo global e mais cuidadoso de indivíduos com ambliopia poderia ajudar-nos a definir, entender e classificar melhor a ambliopia, auxiliando na determinação de um tratamento mais personalizado e efetivo para cada paciente e explicar a grande variabilidade e falência da resposta ao tratamento[151].

CONCLUSÃO

Pesquisas recentes sobre ambliopia introduziram novos conceitos e forneceram uma melhor compreensão dessa condição clínica comum que compromete a visão. Está definido que a disfunção primária no sistema visual do indivíduo amblíope ocorre na área V1 e que o efeito causado pela ambliopia pode estar presente e até ser amplificado em áreas de processamento de alta ordem. Comprovaram-se as diferenças significativas de natureza clínica e funcional entre os padrões de perda visual de cada uma das categorias clinicamente definidas da ambliopia. A descoberta de que há plasticidade neural significativa no cérebro amblíope após o "período crítico" potencialmente abriu portas para o estudo de novas modalidades de tratamento mesmo durante a adolescência e a vida adulta.

REFERÊNCIAS

1. von Noorden GK, Campos EC. Binocular Vision and Ocular Motility. 6ª ed. St. Louis, MO: Mosby, Inc; 2002.

2. Zhao PF, Zhou YH, Wang NL, Zhang J. Study of the wavefront aberrations in children with amblyopia. Chin Med J (Engl). 2010 Jun;123(11):1431-5.
3. Gunton KB. Advances in amblyopia: What have we learned from PEDIG trials?. Pediatrics. 2013 Mar;131(3):540-7.
4. Billson FA, Fitzgerald BA, Provis JM. Visual deprivation in infancy and childhood: clinical aspects. Aust N Z J Ophthalmol. 1985 Aug;13(3):279-86.
5. Van De Graaf ES, Van Der Sterre GW, Polling JR, Van Kempen H, Simonsz B, Simonsz HJ. Amblyopia & Strabismus Questionnaire: design and initial validation. Strabismus. 2004 Sep;12(3):181-93.
6. Wong AM. New concepts concerning the neural mechanisms of amblyopia and their clinical implications. Can J Ophthalmol. 2012 Oct;47(5):399-409.
7. Carlton J, Kaltenthaler E. Amblyopia and quality of life: A systematic review. Eye (Lond). 2011 Apr;25(4):403-13.
8. Webber AL. The functional impact of amblyopia. Clin Exp Optom. 2018 Jul;101(4):443-50.
9. Wong EH, Levi DM, McGraw PV. Spatial interactions reveal inhibitory cortical networks in human amblyopia. Vision Res. 2005 Oct;45(21):2810-9.
10. Birch EE. Amblyopia and binocular vision. Prog Retin Eye Res. 2013 Mar;33:67-84.
11. Levi DM. Prentice award lecture 2011: Removing the brakes on plasticity in the amblyopic brain. Optom Vis Sci. 2012 Jun;89(6):827-38.
12. Davis AR, Sloper JJ, Neveu MM, Hogg CR, Morgan MJ, Holder GE. Differential changes of magnocellular and parvocellular visual function in early- and late-onset strabismic amblyopia. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2006 Nov;47(11):4836-41.
13. Sloper J. The other side of amblyopia. J AAPOS. 2016 Feb;20(1):1.e1-13.
14. Wiesel TN, Hubel DH. Effects of visual deprivation on morphology and physiology of cells in. J Neurophysiol. 1963 Nov;26:978-93.
15. Hubel DH, Wiesel TN. Effects of monocular deprivation in kittens. Naunyn Schmiedebergs Arch Exp Pathol Pharmakol. 1964 Aug;248:492-7.
16. Wiesel TN, Hubel DH. Comparison of the effects of unilateral and bilateral eye closure on cortical unit responses in kittens. J Neurophysiol. 1965 Nov;28(6):1029-40.
17. Tychsen L. Causing and curing infantile esotropia in primates: the role of decorrelated binocular input (an American Ophthalmological Society thesis). Trans Am Ophthalmol Soc. 2007 Dec;105:564-93.
18. Tychsen L, Richards M, Wong AM, Demer J, Bradley D, Burkhalter A, et al. Decorrelation of cerebral visual inputs as the sufficient cause of infantile esotropia. Am Orthopt J. 2008;58:60-9.
19. Tychsen L, Richards M, Wong A, Foeller P, Burhkalter A, Narasimhan A, et al. Spectrum of infantile esotropia in primates: Behavior, brains, and orbits. J AAPOS. 2008 Aug;12(4):375-80.
20. Marg E. Prentice-Memorial Lecture: Is the animal model for stimulus deprivation amblyopia in children valid or useful?. Am J Optom Physiol Opt. 1982 Jun;59(6):451-64.
21. Headon MP, Sloper JJ, Hiorns RW, Powell TPS. Effects of monocular closure at different ages on deprived and undeprived cells in the primate lateral geniculate nucleus. Brain Res Dev Brain Res. 1985 Feb;18(1-2):57-78.
22. Lewis TL, Maurer D. Multiple sensitive periods in human visual development: evidence from visually deprived children. Dev Psychobiol. 2005 Apr;46(3):163-83.
23. Ellemberg D, Lewis TL, Maurer D, Brent HP. Influence of monocular deprivation during infancy on the later development of spatial and temporal vision. Vision Res. 2000 Feb;40(23):3283-95.
24. Birch EE, Stager DR. The critical period for surgical treatment of dense congenital unilateral cataract. Invest Ophthalmol Vis Sci. 1996 Jul;37(8):1532-8.
25. Hamm L, Chen Z, Li J, Black J, Dai S, Yuan J, et al. Interocular suppression in children with deprivation amblyopia. Vision Res. 2017 Apr;133:112-20.
26. Hamm LM, Chen Z, Li J, Dai S, Black J, Yuan J, et al. Contrast-balanced binocular treatment in children with deprivation amblyopia. Clin Exp Optom. 2018 Jul;101(4):541-52.
27. DK P. Anisometropia. Brookman KE. Boston: Butterman-Heinemann; 1996. p.99-121.
28. Copps LA. Vision in Anisometropia. Am J Ophth. 1944;27(6):641-4.
29. Toor S, Horwood AM, Riddell P. Asymmetrical accommodation in hyperopic anisometropic amblyopia. Br J Ophthalmol. 2018 Jun;102(6):772-8.
30. McKee SP, Levi DM, Movshon JA. The pattern of visual deficits in amblyopia. J Vis. 2003;3(5):380-405.
31. Levi DM, McKee SP, Movshon JA. Visual deficits in anisometropia. Vision Res. 2011 Jan;51(1):48-57.
32. Helveston EM. Relationship between degree of anisometropia and depth of amblyopia. Am J Ophthalmol. 1966 Oct;62(4):757-9.
33. Harrad RA, Hess RF. Binocular integration of contrast information in amblyopia. Vision Res. 1992 Nov;32(11):2135-50.
34. Harrad R. Psychophysics of suppression. Eye (Lond). 1996; 10(Pt 2):270-3.
35. Muckli L, Kiess S, Tonhausen N, Singer W, Goebel R, Sireteanu R. Cerebral correlates of impaired grating perception in individual, psychophysically assessed human amblyopes. Vision Res. 2006 Feb;46(4):506-26.
36. Weakley Junior DR. The association between nonstrabismic anisometropia, amblyopia, and subnormal binocularity. Ophthalmology. 2001 Jan;108(1):163-71.
37. Cotter SA, Pediactric Eye Disease Investigator Group, Edwards AR, Wallace DK, Beck RW, Arnold RW, Astle WF, et al. Treatment of anisometropic amblyopia in children with refractive correction. Ophthalmology. 2006 Jun;113(6):895-903.
38. Hess RF, Mansouri B, Thompson B. Restoration of binocular vision in amblyopia. Strabismus. 2011 Sep;19(3):110-8.
39. Li SL, Reynaud A, Hess RF, Wang YZ, Jost RM, Morale SE, et al. Dichoptic movie viewing treats childhood amblyopia. J AAPOS. 2015 Oct;19(5):401-5.
40. Birch EE, Li SL, Jost RM, Morale SE, De La Cruz A, Stager D, et al. Binocular iPad treatment for amblyopia in preschool children. J AAPOS. 2015 Feb;19(1):6-11.
41. Tychsen L, Wong AMF, Burkhalter A. Paucity of horizontal connections for binocular vision in V1 of naturally strabismic macaques: Cytochrome oxidase compartment specificity. J Comp Neurol. 2004 May;474(2):261-75.

42. Hess RF, Campbell FW, Greenhalgh T. On the nature of the neural abnormality in human amblyopia; neural aberrations and neural sensitivity loss. Pflügers Arch. 1978 Nov;377(3):201-7.
43. Hess RF, Holliday IE. The spatial localization deficit in amblyopia. Vision Res. 1992 Jul;32(7):1319-39.
44. Hess RF, Wang YZ, Demanins R, Wilkinson F, Wilson HR. A deficit in strabismic amblyopia for global shape detection. Vision Res. 1999 Mar;39(5):901-14.
45. Levi DM, Klein SA. Vernier acuity, crowding and amblyopia. Vision Res. 1985;25(7):979-91.
46. Bonneh YS, Sagi D, Polat U. Spatial and temporal crowding in amblyopia. Vision Res. 2007 Jun;47(14):1950-62.
47. Chung STL, Li RW, Levi DM. Crowding between first- and second-order letters in amblyopia. Vision Research. 2008 Mar;48(6):788-98.
48. Sengpiel F, Blakemore C. The neural basis of suppression and amblyopia in strabismus. Eye (Lond). 1996;10(Pt 2):250-8.
49. Hubel DH, Wiesel TN. Binocular interaction in striate cortex of kittens reared with artificial squint. J Neurophysiol. 1965 Nov;28(6):1041-59.
50. Barlow HB, Blakemore C, Pettigrew JD. The neural mechanism of binocular depth discrimination. J Physiol. 1967 Nov;193(2):327-42.
51. Blakemore C. The conditions required for the maintenance of binocularity in the kitten's visual cortex. J Physiol. 1976 Oct;261(2):423-44.
52. Hoyt CS. Amblyopia: a neuro-ophthalmic view. J Neuroophthalmol. 2005 Sep;25(3):227-31.
53. Norcia AM, Hale J, Pettet MW, McKee SP, Harrad RA. Disparity tuning of binocular facilitation and suppression after normal versus abnormal visual development. Invest Ophth Vis Sci. 2009 Mar;50(3):1168-75.
54. O'Connor AR, Birch EE, Anderson S, Draper H. Relationship between binocular vision, visual acuity, and fine motor skills. Optom Vis Sci. 2010 Dec;87(12):942-7.
55. Baker DH, Meese TS, Mansouri B, Hess RF. Binocular summation of contrast remains intact in strabismic amblyopia. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2007 Nov;48(11):5332-8.
56. Zipori AB, Colpa L, Wong AMF, Cushing SL, Gordon KA. Postural stability and visual impairment: Assessing balance in children with strabismus and amblyopia. PLoS One. 2018 Oct;13(10):e0205857.
57. Wiesel TN. Postnatal development of the visual cortex and the influence of environment. Nature. 1982 Oct;299(5884):583-91.
58. Movshon JA. Cortical effects of monocular deprivation: suppression or deafferentation?. Nature. 1981;291:284-5.
59. Hubel DH, Wiesel TN, LeVay S. Plasticity of ocular dominance columns in monkey striate cortex. Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci. 1977 Apr;278(961):377-409.
60. Kiorpes L, Kiper DC, O'Keefe LP, Cavanaugh JR, Movshon JA. Neuronal correlates of amblyopia in the visual cortex of macaque monkeys with experimental strabismus and anisometropia. J Neurosci. 1998 Aug;18(16):6411-24.
61. Kiorpes L, McKee SP. Neural mechanisms underlying amblyopia. Curr Opin Neurobiol. 1999 Aug;9(4):480-6.
62. Kiorpes L. Visual processing in amblyopia: animal studies. Strabismus. 2006 Mar;14(1):3-10.
63. Horton JC, Hocking DR. Pattern of ocular dominance columns in human striate cortex in strabismic amblyopia. Vis Neurosci. 1996 Jul/Aug;13(4):787-95.
64. Bi H, Zhang B, Tao X, Harwerth RS, Smith EL, Chino YM. Neuronal responses in visual area V2 (V2) of macaque monkeys with strabismic amblyopia. Cereb Cortex. 2011 Sep;21(9):2033-45.
65. Simmers AJ, Ledgeway T, Hess RF. The influences of visibility and anomalous integration processes on the perception of global spatial form versus motion in human amblyopia. Vision Res. 2005 Feb;45(4):449-60.
66. Levi DM, Waugh SJ, Beard BL. Spatial scale shifts in amblyopia. Vision Res. 1994 Dec;34(24):3315-33.
67. Levi DM, Yu C, Kuai SG, Rislove E. Global contour processing in amblyopia. Vision Res. 2007 Feb;47(4):512-24.
68. Polat U, Sagi D, Norcia AM. Abnormal long-range spatial interactions in amblyopia. Vision Res. 1997 Mar;37(6):737-44.
69. Hamm LM, Black J, Dai S, Thompson B. Global processing in amblyopia: a review. Front Psychol. 2014 Jun;5:583.
70. Hess RF, Howell ER. The threshold contrast sensitivity function in strabismic amblyopia: evidence for a two type classification. Vision Res. 1977;17(9):1049-55.
71. Hou C, Good WV, Norcia AM. Validation study of VEP vernier acuity in normal-vision and amblyopic adults. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2007 Sep;48(9):4070-8.
72. Sharma V, Levi DM, Klein SA. Undercounting features and missing features: evidence for a high-level deficit in strabismic amblyopia. Nat Neurosci. 2000 May;3(5):496-501.
73. Levi DM. Crowding-an essential bottleneck for object recognition: a mini-review. Vision Res. 2008 Feb;48(5):635-54.
74. Popple AV, Levi DM. The attentional blink in amblyopia. J Vis. 2008 Oct;8(13):12.1-9.
75. Kanonidou E, Proudlock FA, Gottlob I. Reading strategies in mild to moderate strabismic amblyopia: an eye movement investigation. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2010 Jul;51(7):3502-8.
76. Kugathasan L, Partanen M, Chu V, Lyons C, Giaschi D. Reading ability of children treated for amblyopia. Vision Res. 2019 Mar;156:28-38.
77. Birch EE, Castaneda YS, Cheng-Patel CS, Morale SE, Kelly KR, Beauchamp CL, et al. Self-perception of School-aged Children With Amblyopia and Its Association With Reading Speed and Motor Skills. JAMA Ophthalmol. 2019 Feb;137(2):167-73.
78. Farzin F, Norcia AM. Impaired visual decision-making in individuals with amblyopia. J Vis. 2011 Dec;11(14):pii:6.
79. Ho CS, Paul PS, Asirvatham A, Cavanagh P, Cline R, Giaschi DE. Abnormal spatial selection and tracking in children with amblyopia. Vision Res. 2006 Nov;46(19):3274-83.
80. Richards MD, Goltz HC, Wong AMF. Audiovisual perception in amblyopia: A review and synthesis. Exp Eye Res. 2019 Jun;183:68-75.
81. Burgmeier R, Desai RU, Farner KC, Tiano B, Lacey R, Volpe NJ, et al. The effect of amblyopia on visual-auditory speech perception why mothers may say "Look at me when I'm talking to you". JAMA Ophthalmol. 2015 Jan;133(1):11-6.
82. Narinesingh C, Goltz HC, Raashid RA, Wong AMF. Developmental Trajectory of McGurk Effect Susceptibility in Children and Adults With Amblyopia. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2015 Mar;56(3):2107-13.
83. Putzar L, Goerendt I, Heed T, Richard G, Buchel C, Roder B. The neural basis of lip-reading capabilities is altered by early visual deprivation. Neuropsychologia. 2010 Jun;48(7):2158-66.

84. Richards MD, Goltz HC, Wong AMF. Optimal Audiovisual Integration in the Ventriloquism Effect But Pervasive Deficits in Unisensory Spatial Localization in Amblyopia. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2018 Jan;59(1):122-31.
85. Richards MD, Goltz HC, Wong AMF. Alterations in audiovisual simultaneity perception in amblyopia. PloS One. 2017 Jun;12(6): e0179516.
86. Mansouri B, Allen HA, Hess RF. Detection, discrimination and integration of second-order orientation information in strabismic and anisometropic amblyopia. Vision Res. 2005 Aug;45(18):2449-60.
87. Wong EH, Levi DM, McGraw PV. Is second-order spatial loss in amblyopia explained by the loss of first-order spatial input?. Vision Res. 2001 Oct;41(23):2951-60.
88. Kiorpes L, Tang C, Movshon JA. Sensitivity to visual motion in amblyopic macaque monkeys. Vis Neurosci. 2006 Mar/Apr;23(2): 247-56.
89. Hayward J, Truong G, Partanen M, Giaschi D. Effects of speed, age, and amblyopia on the perception of motion-defined form. Vision Res. 2011 Oct;51(20):2216-23.
90. Meier K, Giaschi D. Unilateral Amblyopia Affects Two Eyes: Fellow Eye Deficits in Amblyopia. Invest Ophth Vis Sci. 2017 Mar;58(3):1779-800.
91. Mirabella G, Hay S, Wong AM. Deficits in perception of images of real-world scenes in patients with a history of amblyopia. Arch Ophthalmol. 2011 Feb;129(2):176-83.
92. Thompson B, Richard A, Churan J, Hess RF, Aaen-Stockdale C, Pack CC. Impaired spatial and binocular summation for motion direction discrimination in strabismic amblyopia. Vision Res. 2011 Mar;51(6):577-84.
93. Mansouri B, Hess RF. The global processing deficit in amblyopia involves noise segregation. Vision Res. 2006 Nov;46(24):4104-17.
94. Levi DM, Klein SA, Sharma V. Position jitter and undersampling in pattern perception. Vision Res. 1999 Feb;39(3):445-65.
95. Norcia AM, Sampath V, Hou C, Pettet MW. Experience-expectant development of contour integration mechanisms in human visual cortex. J Vis. 2005 Feb;5(2):116-30.
96. Popple AV, Levi DM. Amblyopes see true alignment where normal observers see illusory tilt. Proc Natl Acad Sci U S A. 2000 Oct;97(21):11667-72.
97. Van Essen DC, Anderson CH, Felleman DJ. Information processing in the primate visual system: an integrated systems perspective. Science. 1992 Jan;255(5043):419-23.
98. Hess RF, Thompson B, Gole GA, Mullen KT. The amblyopic deficit and its relationship to geniculo-cortical processing streams. J Neurophysiol. 2010 Jul;104(1):475-83.
99. Li X, Dumoulin SO, Mansouri B, Hess RF. Cortical deficits in human amblyopia: Their regional distribution and their relationship to the contrast detection deficit. Invest Ophth Vis Sci. 2007 Apr;48(4):1575-91.
100. Costa MF, Cunha G, Marques JPO, Castelo-Branco M. Strabismic amblyopia disrupts the hemispheric asymmetry for spatial stimuli in cortical visual processing. Br J Vis Impair. 2016 May;34(2):141-50.
101. Liang M, Xie B, Yang H, Yin X, Wang H, Yu L, et al. Altered interhemispheric functional connectivity in patients with anisometropic and strabismic amblyopia: a resting-state fMRI study. Neuroradiology. 2017 May;59(5):517-24.
102. Mi Young C, Lee KM, Hwang JM, Dong Gyu C, Dong Soo L, Ki Ho P, et al. Comparison between anisometropic and strabismic amblyopia using functional magnetic resonance imaging. Br J Ophthalmol. 2001 Sep;85(9):1052-6.
103. Birch EE, Holmes JM. The clinical profile of amblyopia in children younger than 3 years of age. J AAPOS. 2010 Dec;14(6):494-7.
104. Salomao SR, Ventura DF. Large sample population age norms for visual acuities obtained with Vistech-Teller Acuity Cards. Invest Ophthalmol Vis Sci. 1995 Mar;36(3):657-70.
105. Wallace DK, Repka MX, Lee KA, Melia M, Christiansen SP, Morse CL, et al. Amblyopia Preferred Practice Pattern®. Ophthalmology. 2018 Jan;125(1):P105-P142.
106. O'Hara MA. Instrument-based pediatric vision screening. Curr Opin Ophthalmol. 2016 Sep;27(5):398-401.
107. Williams C, Harrad RA, Harvey I, Sparrow JM, Team AS. Screening for amblyopia in preschool children: results of a population-based, randomised controlled trial. ALSPAC Study Team. Avon Longitudinal Study of Pregnancy and Childhood. Ophthalmic Epidemiol. 2001 Dec;8(5):279-95.
108. Cotter SA, Varma R, Tarczy-Hornoch K, McKean-Cowdin R, Lin J, Wen G, et al. Risk factors associated with childhood strabismus: the multi-ethnic pediatric eye disease and Baltimore pediatric eye disease studies. Ophthalmology. 2011 Nov;118(11):2251-61.
109. Hunter DG, Nassif DS, Piskun NV, Winsor R, Gramatikov BI, Guyton DL. Pediatric Vision Screener 1: instrument design and operation. J Biomed Opt. 2004 Nov/Dec;9(6):1363-8.
110. Jesus DL. Rastreamento visual e por photoscreener em escolares do primeiro ano do ensino fundamental [tese]. São Paulo: Biblioteca Digital de Teses e Dissertações da USP; Universidade de São Paulo; Faculdade de Medicina; 2015.
111. Baker J. Screen Eyes Early (SEE) in the Medical Home. A New Standard of Care is Possible in 2017. San Francisco, CA: AAPOS CsEFo; 2017. Available from: https://www.childrenseyefoundation.org/see/
112. Pediatric Eye Disease Investigator Group (PEDIG). Manuscripts. Tampa, FL: JAEB Center for Health Research; 2019. Available from: https://public.jaeb.org/pedig/pubs
113. Pediatric Eye Disease Investigator Group (PEDIG). Manuscripts. Tampa, FL: JAEB Center for Health Research; 2019. Available from: https://public.jaeb.org/pedig/pubs
114. Stewart CE, Fielder AR, Stephens DA, Moseley MJ. Design of the Monitored Occlusion Treatment of Amblyopia Study (MOTAS). Br J Ophthalmol. 2002 Aug;86(8):915-9.
115. Writing Committee for the Pediatric Eye Disease Investigator Group, Cotter SA, Foster NC, Holmes JM, Melia BM, Wallace DK, Repka MX, et al. Optical treatment of strabismic and combined strabismic-anisometropic amblyopia. Ophthalmology. 2012 Jan; 119(1):150-8.
116. Wallace DK, Pediatric Eye Disease Investigator Group, Edwards AR, Cotter SA, Beck RW, Arnold RW, Astle WF, et al. A randomized trial to evaluate 2 hours of daily patching for strabismic and anisometropic amblyopia in children. Ophthalmology. 2006 Jun; 113(6):904-12.
117. Repka MX, Beck RW, Holmes JM, Birch EE, Chandler DL, Cotter SA, et al. A randomized trial of patching regimens for treatment of moderate amblyopia in children. Arch Ophthalmol. 2003 May;121(5):603-11.

118. Holmes JM, Kraker RT, Beck RW, Birch EE, Cotter SA, Everett DF, et al. A randomized trial of prescribed patching regimens for treatment of severe amblyopia in children. Ophthalmology. 2003 Nov;110(11):2075-87.

119. Gottlob I, Awan M, Proudlock F. The role of compliance in 2 vs 6 hours of patching in children with amblyopia. Arch Ophthalmol. 2004 Mar;122(3):422-3.

120. Repka MX, Kraker RT, Holmes JM, Summers AI, Glaser SR, Barnhardt CN, et al. Atropine vs patching for treatment of moderate amblyopia: follow-up at 15 years of age of a randomized clinical trial. JAMA Ophthalmol. 2014 Jul;132(7):799-805.

121. Holmes JM, Lazar EL, Melia BM, Astle WF, Dagi LR, Donahue SP, et al. Effect of age on response to amblyopia treatment in children. Arch Ophthalmol. 2011 Nov;129(11):1451-7.

122. Holmes JM, Melia M, Bradfield YS, Cruz OA, Forbes B, Group PEDI. Factors associated with recurrence of amblyopia on cessation of patching. Ophthalmology. 2007 Aug;114(8):1427-32.

123. Birch EE, Fawcett SL, Morale SE, Weakley DR, Wheaton DH. Risk factors for accommodative esotropia among hypermetropic children. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2005;46(2):526-9.

124. Pediatric Eye Diasease Group. A randomized trial of near versus distance activities while patching for amblyopia in children aged 3 to less than 7 years. Ophthalmology. 2008 Nov;115(11):2071-8.

125. Holmes JM, Edwards AR, Beck RW, Arnold RW, Johnson DA, Klimek DL, et al. A randomized pilot study of near activities versus non-near activities during patching therapy for amblyopia. J AAPOS. 2005 Apr;9(2):129-36.

126. Gaier ED, Hunter DG. Advances in Amblyopia Treatment: Paradigm Shifts and Future Directions. Int Ophthalmol Clin. 2017 Fall;57(4):117-28.

127. Harauzov A, Spolidoro M, DiCristo G, De Pasquale R, Cancedda L, Pizzorusso T, et al. Reducing intracortical inhibition in the adult visual cortex promotes ocular dominance plasticity. J Neurosci. 2010 Jan;30(1):361-71.

128. Baroncelli L, Bonaccorsi J, Milanese M, Bonifacino T, Giribaldi F, Manno I, et al. Enriched experience and recovery from amblyopia in adult rats: impact of motor, social and sensory components. Neuropharmacology. 2012 Jun;62(7):2388-97.

129. Kaneko M, Stryker MP. Sensory experience during locomotion promotes recovery of function in adult visual cortex. eLife. 2014 Jun;3:e02798.

130. Imamura K, Kasamatsu T. Interaction of noradrenergic and cholinergic systems in regulation of ocular dominance plasticity. Neurosci Res. 1989 Aug;6(6):519-36.

131. Duffy KR, Mitchell DE. Darkness alters maturation of visual cortex and promotes fast recovery from monocular deprivation. Curr Biol. 2013 Mar;23(5):382-6.

132. Spolidoro M, Baroncelli L, Putignano E, Maya-Vetencourt JF, Viegi A, Maffei L. Food restriction enhances visual cortex plasticity in adulthood. Nat Commun. 2011;2:320.

133. Repka MX, Kraker RT, Dean TW, Beck RW, Siatkowski RM, Holmes JM, et al. A randomized trial of levodopa as treatment for residual amblyopia in older children. Ophthalmology. 2015 May;122(5):874-81.

134. Morishita H, Hensch TK. Critical period revisited: impact on vision. Curr Opin Neurobiol. 2008 Feb;18(1):101-7.

135. Bavelier D, Levi DM, Li RW, Dan Y, Hensch TK. Removing brakes on adult brain plasticity: from molecular to behavioral interventions. J Neurosci. 2010 Nov;30(45):14964-71.

136. Putignano E, Lonetti G, Cancedda L, Ratto G, Costa M, Maffei L, et al. Developmental downregulation of histone posttranslational modifications regulates visual cortical plasticity. Neuron. 2007 Mar;53(5):747-59.

137. Baroncelli L, Scali M, Sansevero G, Olimpico F, Manno I, Costa M, et al. Experience Affects Critical Period Plasticity in the Visual Cortex through an Epigenetic Regulation of Histone Post-Translational Modifications. J Neurosci. 2016 Mar;36(12):3430-40.

138. Thompson B, Mansouri B, Koski L, Hess RF. From motor cortex to visual cortex: the application of noninvasive brain stimulation to amblyopia. Dev Psychobiol. 2012 Apr;54(3):263-73.

139. Levi DM, Knill DC, Bavelier D. Stereopsis and amblyopia: A mini-review. Vision Res. 2015 Sep;114:17-30.

140. Zhao W, Jia WL, Chen G, Luo Y, Lin B, He Q, et al. A complete investigation of monocular and binocular functions in clinically treated amblyopia. Sci Rep. 2017;7(1):10682.

141. Hess RF, Mansouri B, Thompson B. A binocular approach to treating amblyopia: antisuppression therapy. Optom Vis Sci. 2010 Sep;87(9):697-704.

142. Hess RF, Mansouri B, Thompson B. A new binocular approach to the treatment of amblyopia in adults well beyond the critical period of visual development. Restor Neurol Neurosci. 2010;28(6):793-802.

143. Hess RF, Thompson B. Amblyopia and the binocular approach to its therapy. Vision Res. 2015 Sep;114:4-16.

144. Li J, Thompson B, Deng D, Chan LY, Yu M, Hess RF. Dichoptic training enables the adult amblyopic brain to learn. Curr Biol. 2013 Apr;23(8):R308-9.

145. Li SL, Jost RM, Morale SE, Stager DR, Dao L, Stager D, et al. A binocular iPad treatment for amblyopic children. Eye (Lond). 2014 Oct;28(10):1246-53.

146. Holmes JM, Manh VM, Lazar EL, Beck RW, Birch EE, Kraker RT, et al. Effect of a Binocular iPad Game vs Part-time Patching in Children Aged 5 to 12 Years With Amblyopia: A Randomized Clinical Trial. JAMA Ophthalmol. 2016 Dec;134(12):1391-400.

147. Gao TY, Guo CX, Babu RJ, Black JM, Bobier WR, Chakraborty A, et al. Effectiveness of a Binocular Video Game vs Placebo Video Game for Improving Visual Functions in Older Children, Teenagers, and Adults With Amblyopia: A Randomized Clinical Trial. JAMA Ophthalmol. 2018 Feb;136(2):172-81.

148. Kelly KR, Jost RM, Dao L, Beauchamp CL, Leffler JN, Birch EE. Binocular iPad Game vs Patching for Treatment of Amblyopia in Children: A Randomized Clinical Trial. JAMA Ophthalmol. 2016 Dec;134(12):1402-8.

149. Vedamurthy I, Knill DC, Huang SJ, Yung A, Ding J, Kwon OS, et al. Recovering stereo vision by squashing virtual bugs in a virtual reality environment. Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci. 2016 Jun;371(1697):pii:20150264.

150. Žiak P, Holm A, Halička J, Mojžiš P, Piñero DP. Amblyopia treatment of adults with dichoptic training using the virtual reality oculus rift head mounted display: preliminary results. BMC Ophthalmol. 2017 Jun;17(1):105.

151. Holmes JM. Lessons From Recent Randomized Clinical Trials of Binocular Treatment for Amblyopia. JAMA Ophthalmol. 2018 Feb;136(2):181-3.

INFORMAÇÃO DO AUTOR

» **Roberta M. B. Zagui**
http://orcid.org/0000-0002-3682-7048
http://lattes.cnpq.br/0556189606030667